

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):



### **BLACK BORDERS**

- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS



### **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**

- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238  
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1  
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,  
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL )

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP 58131978	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A		23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,  
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and  
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,  
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,  
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt. .  
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxycarbonyl, PhO, OH, CF3,  
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;  
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is  
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,  
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,  
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and  
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,  
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,  
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;  
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

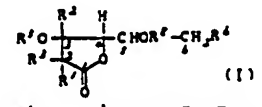
19 日本国特許庁 (JP)  
12 公開特許公報 (A) 昭58-131978

Sj Int. Cl.<sup>3</sup> 識別記号 庁内整理番号 公開 昭和58年(1983)8月6日  
C 07 D 307.62 7043-4C  
A 61 K 31.34 ABG 6408-4C  
ADS 6408-4C  
AED 6408-4C  
C 07 D 405.12 8214-4C  
405/14 8214-4C  
407/04 7431-4C ※  
発明の数 3  
審査請求 未請求  
(全 21 頁)

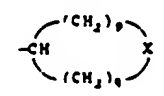
⑨アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物  
⑩出 願 昭58-5144  
⑪出 願 昭58(1983)1月13日  
優先権主張 ⑫1982年1月15日米国(US)  
⑬339344  
⑭発 明 者 ゲイリー・エイ・コツベル  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナポリス・サンセツ  
ト・レイン7823番地  
⑮出 願 人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナ・ポリス市イースト・マツカーティ・ストリート  
307番  
⑯代 理 人 弁理士 岩崎光隆 外1名  
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称  
アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物  
2. 特許請求の範囲  
(I)式(I)で表わされる化合物およびその変換上  
許容される塩。

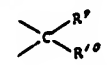


(式中、 $R^1$ および $R^2$ は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。  
 $R^3$ はOH、 $NH_2$ または $OR^5$ を意味す。  
 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ $(C_1-C_{12})$ アルキル、  
 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アル  
キニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- $(C_1-C_{12})$ アル  
キル (XはO、CO、S、NH、N $(C_1-C_2)$ アルキル、  
SO または $SO_2$ を意味す) または



(Xは留記と同意義であり、pとqの合計は10  
である)で表わされる基から選ばれた基を意味  
し、この $R^4$ および $R^5$ は非置換または1個もしくは  
2個のCl、Br、F、I、 $(C_1-C_2)$ アルコキシル  
ボニル、フェノキシ、OH、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_2)$ アルコ  
キシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-(C_1-C_2)$   
アルキルアミノまたはフタルイミドから選ば  
れた基で置換されていてもよい。

$R^4$ はH、F、または $OR^5$ を意味す。  
 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれH、 $(C_1-C_{12})$ アルキル  
およびベンジルから選ばれた基を意味するか、また  
は $R^4$ および $R^5$ が一緒になつて式



(式中、 $R^6$ および $R^{10}$ はそれぞれ、Hを意味するか、  
ハロ、フェニルまたは置換フェニル) 4個もしくは  
2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_2)$ アルコ  
キシ、ニトロ、 $CF_3$ および $(C_1-C_2)$ アルキルから  
選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ  
れていてもよい $(C_1-C_{10})$ アルキル基を意味するか、

または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し  $R^1$  および  $R^2$  の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。）

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(4) L-アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(5)  $R^1$  または  $R^2$  が  $(C_1-C_{12})$  アルキルである特許請求の範囲(1)~(4)記載の化合物。

(6)  $R^1$  が  $OR^3$  で、 $R^2$  および  $R^3$  が共に水素である特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

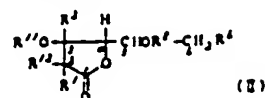
(7)  $R^1$  が  $OR^3$  で、 $R^2$  と  $R^3$  が一緒になって式



(式中、 $R^3$  および  $R^3$  は前記と同意義を及ぼす)で表わされる基を形成する特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

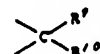
(8)  $R^1$  が水素である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(9) (10) 下記式 (II)



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は共に水素を及ぼすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 $R^3$  は H、F、または  $OR^3$  を及ぼす。

$R^4$  および  $R^4$  はそれぞれ H、 $(C_1-C_{12})$  アルキルおよびベンジルから選ばれた基を及ぼすか、または  $R^3$  および  $R^3$  が一緒になって式

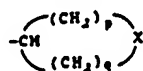


(式中、 $R^3$  および  $R^3$  はそれぞれ、H を及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル（/ 個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_2)$  アルコキシ、ニトロ、 $CF_3$  および  $(C_1-C_2)$  アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル）で置換さ

れていてもよい  $(C_1-C_{10})$  アルキル基を及ぼすか、または置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し  $R^1$  および  $R^2$  の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。

$R^1$  は H または  $R^1$  を及ぼし、 $R^2$  は OH、 $OR^3$  または  $NH_2$  を及ぼす。但し、 $R^1$  が H 以外の場合は  $R^2$  は OH である。

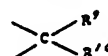
$R^3$  および  $R^3$  はそれぞれ  $(C_1-C_{12})$  アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$  アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$  アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$  アルキル-X- $(C_1-C_{12})$  アルキル (X は O、CO、S、NH、N $(C_1-C_2)$  アルキル、SO または  $SO_2$  を及ぼす) または



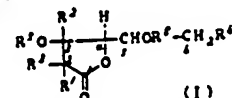
(X は前記と同意義であり、p と q の合計は / ~ である) で表わされる基から選ばれた基を及ぼし、C の  $R^1$  および  $R^2$  は非置換かまたは / 個もしくは2個の Cl、Br、F、I、 $(C_1-C_2)$  アルコキシカル

ボニル、フェノキシ、OH、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_2)$  アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、ジ  $(C_1-C_2)$  アルキルアミノまたはフタリイ / 個から選ばれた基で置換されていてもよい。）で表わされる化合物を、式  $R^2Z$  または  $R^2Z$  (Z は炭素を及ぼし、 $R^3$  および  $R^3$  は前記と同意義である) で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(1)  $R^1$  が H 以外であり、 $R^3$  が  $OR^3$  を及ぼし、 $R^3$  および  $R^3$  が一緒になって式

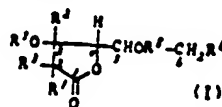


(式中、 $R^3$  および  $R^3$  は前記と同意義である) で表わされる基を及ぼす (II) 式の化合物を酸加水分解して (I) 式



(式中、 $R^1$  は OH、 $NH_2$  または  $OR^3$  を及ぼす。 $R^2$  は水素を及ぼす。 $R^3$ 、 $R^3$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は前記

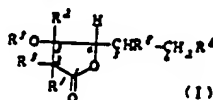
同置換である。但し、 $R^3$ は水素である。) で表わされる化合物を得ることを特徴とする (I) 式



(式中、 $R^1, R^2, R^3$ および $R^4$ は前記と同置換を変わり、 $R^5$ および $R^6$ はHと同置換を変わり、) で表わされる化合物を製造する方法。

前記 $R^5$ または $R^6$ が $(C_1-C_{12})$ アルキルである特許請求の範囲(II)記載の方法。

(II) 活性成分として (I) 式で表わされる化合物およびその製薬上許容される塩を、1種以上の製薬上許容される賦形剤または担体と共に含有する医薬組成物。

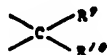


(式中、 $R^5$ および $R^6$ は共に水素を変わり、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キレ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\gamma(C_1-C_3)$ アルキルアミノまたはフルイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

$R^5$ はH、F、または $OR^6$ をわり。

$R^5$ および $R^6$ はそれぞれH、 $(C_1-C_{12})$ アルキルおよびベンジルから選ばれた基をわり、または $R^5$ および $R^6$ が一基になつて式



(式中、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ、Hをわり、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシル、 $(C_1-C_3)$ アルコキシル、ニトロ、 $CF_3$ および $(C_1-C_3)$ アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい $(C_1-C_{10})$ アルキル基をわり、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同置換をわり)をわり。但し $R^5$ および $R^6$ の少なくとも一方はHではない。) で表わされる基をわり。

$R^5$ はOH、 $NH_2$ または $OR^6$ をわり。

$R^5$ および $R^6$ はそれぞれ $(C_1-C_{12})$ アルキル、

$-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2R^7)_n-Y-R^8$

( $n$ は0から12、 $Y$ はO、Sまたは硫結合をわり、 $R^7$ はHまたは $(C_1-C_3)$ アルキルおよび

$R^8$ は $(C_2-C_6)$ シクロアルキル、 $(C_2-C_6)$ シクロアルケニル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルキル、

$(C_7-C_{12})$ ビシクロアルケニルまたはアリールをわり、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- $(C_1-C_{12})$ アルキル(Xは

O、CO、S、NH、 $N(C_1-C_3)$ アルキル、SOまたは

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

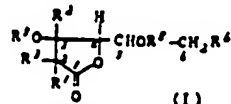
$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

$SO_2$ をわり)または

化合物が容易に反応されることが望ましい。

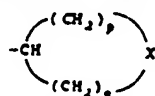
本発明は異性体混合物および異性体純物を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は (I) 式で表わされる化合物およびその製造上許容される塩を提供する。



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

$R^3$  は OH,  $NH_2$  または  $OR^5$  を意味する。

$R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ  $(C_1-C_{12})$  アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$  アルケニル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$  アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$  アルキル-X- $(C_1-C_{12})$  アルキル (X は O, CO, S, NH, N $(C_1-C_2)$  アルキル、SO または  $SO_2$  を意味する) または

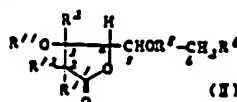


(X は前記と同義項であり、p と q の合計は 1-

ニルは前記と同義項を意味する) を意味する。但し  $R^4$  および  $R^5$  の少なくとも一方は H ではない。) で表わされる基を意味する。]

本発明は、更に、

(a) 下記式 (II)



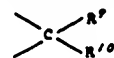
( $R^1, R^2, R^3$  および  $R^4$  は前記と同義項である。 $R^1$  は H または  $R^2$  (前記で定義) を意味し、 $R^3$  は OH,  $OR^5$  (前記で定義) または  $NH_2$  を意味する。但し、 $R^3$  が H 以外の場合は  $R^3$  は OH である。) で表わされる化合物を、式  $R^2$  または  $R^3$  (式中 2 は 2-トリル、3-トリルまたは炭酸ジアルキル類基などのハロゲンまたはハロゲン置換基を意味し、 $R^4$  および  $R^5$  は前記と同義項である) で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属低級アルコレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

(b)  $R^3$  が H 以外であり、 $R^4$  が  $OR^5$  を意味し、 $R^5$

である) で表わされる基から選ばれた基を意味し、C の  $R^4$  および  $R^5$  は非置換または/もしくはは2個の Cl, Br, F, I,  $(C_1-C_2)$  アルコキシカルボニル、フエノキシ, OH,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_2)$  アルコキシ, ニトロ,  $-CN$ ,  $-SO_2H$ ,  $-PO_3H_2$ ,  $-(C_1-C_2)$  アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されている) ともよい。

$R^5$  は H, F, または  $OR^5$  を意味する。

$R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ H,  $(C_1-C_{12})$  アルキル およびベンジルから選ばれた基を意味するか、または  $R^4$  および  $R^5$  が一緒になって式



(式中、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ、H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル (ノボもしくは2個のハロ、ヒドロキシ,  $(C_1-C_2)$  アルコキシ, ニトロ,  $CF_3$  および  $(C_1-C_2)$  アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル) で置換されている)  $(C_1-C_{10})$  アルキル基を意味するか、または、置換されている) フェニル (置換フ

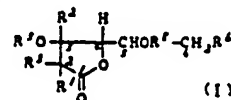
H および  $R^7$  が一緒になって式



(式中、 $R^8$  および  $R^9$  は前記と同義項である)

で表わされる基を意味する (II) 式の化合物を加水分解して (I) 式で表わされる化合物 (但し  $R^4$  および  $R^5$  は水素を意味する) を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、既述として用いる (I) 式の化合物およびその製造上許容し得る塩を提供することである。

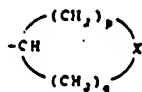


(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

$R^3$  は OH,  $NH_2$  または  $OR^5$  を意味する。

$R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ  $(C_1-C_{12})$  アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$  アルケニル、 $-(CH_2R^6)_n-Y-R^7$  (n は 0 から 12, Y は O, S または単結合を意味する。 $R^6$  は H または  $(C_1-C_2)$  アルキル および

$R^{10}$ は $(C_1-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_9-C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_9-C_{12})$ ビシクロアルケニルまたはアラルを成す、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $X-(C_1-C_{12})$ アルキル ( $X$ は $O$ ,  $\text{CO}$ ,  $S$ ,  $\text{NH}$ ,  $N(C_1-C_8)$ アルキル、 $\text{SO}$ または $\text{SO}_2$ を成す)または



( $X$ は前記と同意味であり、 $p$ と $q$ の合計は $1 \sim 6$ である)で成される基から選ばれた基を成す、 $C$ の $R^9$ および $R^{10}$ は非置換または/或もしくは2個の $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{I}$ ,  $(C_1-C_8)$ アルコキシカルボニル、フェノキシ、 $\text{OH}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $(C_1-C_8)$ アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $\text{N}(C_1-C_8)$ アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

$R^4$ は $\text{H}$ ,  $\text{F}$ , または $\text{OR}^7$ を成す。

$R^7$ および $R^8$ はそれぞれ $\text{H}$ ,  $(C_1-C_{12})$ アルキル

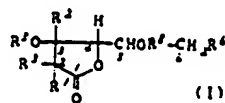
およびベンジルから選ばれた基を成すか、または $R^7$ および $R^8$ が一緒になって式



(式中、 $R^7$ および $R^{10}$ はそれぞれ、 $\text{H}$ を成すか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_8)$ アルコキシ、ニトロ、 $\text{CF}_3$ および $(C_1-C_8)$ アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい $(C_1-C_{12})$ アルキル基を成すか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意味を成す)を成す、但し、 $R^7$ および $R^{10}$ の少なくとも一方は $\text{H}$ ではない。)で成される基を成す。)

本発明はまた、活性成分として(1)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、1種以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)

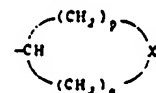


(式中、 $R^6$ および $R^7$ は共に水素を成すか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

$R^4$ は $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ または $\text{OR}^6$ を成す。

$R^6$ および $R^7$ はそれぞれ $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(\text{CHOR}^{10})_n-\text{Y}-\text{R}^{10}$  ( $n$ は $0$ から $12$ ,  $\text{Y}$ は $O$ ,  $S$ または硫結合を成す、 $R^{10}$ は $\text{H}$ または $(C_1-C_8)$ アルキルおよび $R^{10}$ は $(C_1-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_9-C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_9-C_{12})$ ビシクロアルケニルまたはアリールを成す)、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $X-(C_1-C_{12})$ アルキル ( $X$ は $O$ ,  $\text{CO}$ ,  $S$ ,  $\text{NH}$ ,  $N(C_1-C_8)$ アルキル、 $\text{SO}$ または $\text{SO}_2$ を成す)または

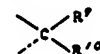
(以下余白)



( $X$ は前記と同意味であり、 $p$ と $q$ の合計は $1 \sim 6$ である)で成される基から選ばれた基を成す、 $C$ の $R^9$ および $R^{10}$ は非置換または/或もしくは2個の $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{I}$ ,  $(C_1-C_8)$ アルコキシカルボニル、フェノキシ、 $\text{OH}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $(C_1-C_8)$ アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $\text{N}(C_1-C_8)$ アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

$R^4$ は $\text{H}$ ,  $\text{F}$ , または $\text{OR}^7$ を成す。

$R^7$ および $R^8$ はそれぞれ $\text{H}$ ,  $(C_1-C_{12})$ アルキルおよびベンジルから選ばれた基を成すか、または $R^7$ および $R^8$ が一緒になって式



(式中、 $R^7$ および $R^{10}$ はそれぞれ、 $\text{H}$ を成すか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_8)$ アルコ

、ニトロ、 $CF_3$ および $(C_6H_5)$ アミルから置換された基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい $(C_6H_5)$ アリル基を置換するかまたは、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同義を及ぼす)を置換す。但し $R^1$ および $R^2$ の少なくとも一方はHではない。)で置換される基を置換す。) )

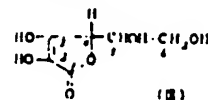
(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し $R^1$ がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエノール酸を置換す。 $R^1$ と $R^2$ が共に水素であり $R^3$ がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル酸を置換す。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 $R^1$ が $NH_2$ 、 $R^2$ がOHを置換す化合物はスコルバイン酸(scorbamic acid)のエーテル酸を置換す。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 $R^1$ がHまたはFを置換す化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル酸を置換す。

アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グルコフラノースの誘導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グルコフラノースの誘導体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノースの誘導体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3-オキシ-2,3-ジヒドロ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランの誘導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -2-オキソ-3-オキシ-2,3-ジヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた市販法で以後の式(III)の化合物を称することにする。

(以下余白)

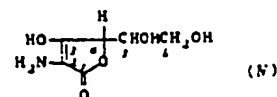
115C53-131978 (8)  
(III)式で表わすことができる。



(III)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(III)式は3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を表わす。この4つの立体異性体の絶対的立体化学配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

- $C_6(R)C_2(S)$ -3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : L-アスコルビン酸
- $C_6(R)C_2(R)$ -3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : D-イソアスコルビン酸
- $C_6(S)C_2(R)$ -3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : D-アスコルビン酸
- $C_6(S)C_2(S)$ -3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : L-イソアスコルビン酸
- L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-アクト-L-グルコフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバイン酸およびイソスコルバイン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-オキソ-4-ヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(III)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-アクト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても炭素に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表わされ、その絶対的配置は以下の通りである。

- $C_6(R)C_2(S)$ -3-アクト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : L-スコルバイン酸
- $C_6(R)C_2(R)$ -3-アクト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : D-スコルバイン酸



としても、2位と3位のヒドロキシル基とアルキル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が共に水素である場合、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、2位と3位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃～20℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい溶媒はナトリウムメタキシドである。

ある特定の条件下では、特に2位または4位のヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、（4-アスコルビン酸エーテル）ヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、（4-アスコルビン酸）のよりアセトニド（IV）式におい

てR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になつて、（4-アスコルビン酸）を形成している）をアルキルとし、酸（酢酸、HClなど）で処理してアセトニド基を除去することにより特に純粋な形で得られ得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えずにアセトニド基を部分的に加水分解できる。

出発物質である（IV）式で表わされるアセトニドおよびアセトニドは、ジメタキシドまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のメタキシド（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

アスコルビン酸のエーテル、アセトニドおよびアセトニドはアスコルビン酸とイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、以上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が共に水素である（I）式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に属し

て上記で例示した方法を用いてリハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

#### 実施例1

3-O-α-ブチル-4-アスコルビン酸（化合物1）

4-アスコルビン酸（33g）、ナトリウムメタキシド（10g）、ヨウ化ブチル（34g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、両層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-O-α-ブチル-4-アスコルビン酸が沈殿するのでこれを採取し、酢酸エチル（500ml）を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量=約20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、溶液を真空下に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカゲル（100g）をヘキサン（500ml）と混合して、3～5mmの厚さの層を敷いたガラス管に充填し、シリカゲルを約20分間を置いて層に充填し、更に3～5mmの厚さの層を敷いた。どちらの場合も層を平らにすることが必要であった。次に、シリカゲル沈殿乾燥混合物をヘキサンと混合し、この溶液をカラムの最上部に逐層に加えた。次に、ヘキサンに溶解したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が層に送らるまで、カラムを再び真空雰囲気中に15～20分間放置した。最後に、層状のシリカ（3～5mm）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1：1溶液（8ml）をカラムに通じたが、所望の4-アスコルビン酸エーテルは殆んど層から出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3：1溶液（4ml）を層としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが層

出した。母体と見做せると、3-0-6-ブチル-4-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 52.72; H, 6.94

実測値: C, 52.45; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 145, 100, 85, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-0-(2,6-ジクロロベンジル)-4-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.39; H, 2.61; Cl, 21.16

実測値: C, 46.34; H, 2.53; Cl, 20.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-0-アリル-4-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 58, 40

2,3-ジ-(0-アリル)-4-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 4.61; F, 4.68

実測値: C, 55.07; H, 4.42; F, 4.49

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-0-(1,0-カルボキレ-6-ヒドロキシ)-4-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 54.66; H, 7.83

実測値: C, 54.93; H, 7.53

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-0-6-ペンタデシル-4-アスコルビン酸 (化合物9)

収量: 4-アスコルビン酸/5.29から3.61

2,3-ジ-(0-6-ペンタデシル)-4-アスコルビン酸 (化合物10) [モノエーテル体と同じ反応から単離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.241

3-0-(2-プロキソキシル)-4-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値: C, 54.55; H, 6.19

実測値: C, 54.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 236 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-0-8-ドデシル-4-アスコルビン酸 (化合物5)

収量: 4-アスコルビン酸/3.01から2.831

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 145, 116, 100, 85, 71, 61, 57, 43, 29

3-0-(3-プロポキシベンジル)-4-アスコルビン酸 (化合物6)

収量: 4-アスコルビン酸/2.61から3.9861

計算値: C, 51.24; H, 2.80; Br, 22.15

実測値: C, 51.45; H, 2.57; Br, 22.94

pKa = 10.30

3-0-(3-フルオロベンジル)-4-アスコルビン酸 (化合物7)

収量: 4-アスコルビン酸/2.231から4.1949

計算値: C, 54.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 54.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-0-(3-フェノキシプロピル)-4-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値: C, 58.06; H, 5.85

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-0-(2-フタルイドエチル)-4-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-0-(6-ヘキサデシル)-4-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値: C, 65.97; H, 10.07; O, 23.97

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 24.07

測定: pKa = 11.10

赤外線スペクトル: 1730, 1695, 1680 cm<sup>-1</sup>

2,3-ジ-(0-6-ヘキサデシル)-4-ア

1. コルビン酸 (化合物 13)

計算値: C, 73.03; H, 1.61; O, 1.136

実測値: C, 72.92; H, 1.88; O, 1.107

赤外線スペクトル:  $\nu$  1740, 1680  $\text{cm}^{-1}$

測定: 測定できる基盤し

3-O- $\alpha$ -ヘプタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 14)

計算値: C, 66.63; H, 10.21

実測値: C, 66.37; H, 9.93

赤外線スペクトル:  $\nu$  1760, 1710, 1695  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン),  
334, 177, 116, 97

3-O- $\alpha$ -オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 17)

計算値: C, 67.26; H, 10.35

実測値: C, 67.42; H, 10.37

赤外線スペクトル:  $\nu$  1737, 1705, 1690  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),  
(297, 98, 63)

3,3-ジ- $\alpha$ -オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物 18)

マス・スペクトル・ピーク: 300 (分子イオン),

240, 147, 123, 89

3-O-( $\alpha$ -クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 22)

計算値: C, 52.93; H, 4.36; Cl, 1.179

実測値: C, 52.71; H, 4.21; Cl, 1.186

赤外線スペクトル:  $\nu$  1735, 1695  $\text{cm}^{-1}$

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  170.36, 150.09, 132.63,

132.52, 129.33, 129.42, 119.73, 74.63,

71.06, 62.58, 61.82

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物 23)

計算値: C, 50.31; H, 3.92; F, 1.705

実測値: C, 50.59; H, 3.40; F, 1.700

赤外線スペクトル:  $\nu$  1735, 1695  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン),

295, 274, 228, 159

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  170.32, 149.94, 119.83, 74.66,

71.14, 62.62, 61.81

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

115458-131978 (11)

計算値: C, 74.07; H, 1.184

実測値: C, 74.34; H, 1.207

赤外線スペクトル:  $\nu$  1770, 1680  $\text{cm}^{-1}$

3-O- $\alpha$ -アコシル-L-アスコルビン酸  
(化合物 19)

マス・スペクトル: 436 (分子イオン)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1670, 1705, 1738,  
1436  $\text{cm}^{-1}$

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化合物 20)

計算値: C, 52.65; H, 5.30

実測値: C, 52.53; H, 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン),  
228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル:  $\nu$  1760, 1695  $\text{cm}^{-1}$

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C, 51.93; H, 4.36; Cl, 1.179

実測値: C, 51.77; H, 4.10; Cl, 1.209

赤外線スペクトル:  $\nu$  1740, 1690, 1680  $\text{cm}^{-1}$

ルビン酸 (化合物 24)

計算値: C, 60.00; H, 5.75

実測値: C, 60.21; H, 5.82

赤外線スペクトル:  $\nu$  1740, 1685, 1675  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イオン),  
262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,3-ジメチルベンジル)-L-

アスコルビン酸 (化合物 25)

計算値: C, 61.22; H, 6.17

実測値: C, 61.02; H, 6.22

赤外線スペクトル:  $\nu$  1735, 1695  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イオン),  
176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O- $\alpha$ -オクタデシル-D-アスコルビ

ン酸 (化合物 26)

計算値: C, 67.31; H, 10.4

実測値: C, 67.1; H, 10.4

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1753, 2840,  
2903  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定:  $pK_a = 11.00$

3-O- $\alpha$ - $\beta$ -D-グルコピリノースコルビン酸  
(化合物27)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 66.8; H, 9.3

測定:  $pK_a = 11.60$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1695, 1755, 2840, 2905  $\text{cm}^{-1}$

3-O-(2-メチルペンリル)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物28)

計算値: C, 60.0; H, 5.8; O, 34.2

実測値: C, 59.9; H, 5.5; O, 34.1

測定:  $pK_a = 10.78$

マス・スペクトル:  $M^+ = 280$

赤外線スペクトル:  $\nu$  1685, 1750, 3370  $\text{cm}^{-1}$

2-O-(3-リノールアルノプロピル)-3  
-O- $\alpha$ -オクタデシル-L-アスコルビン酸・  
塩酸塩 (化合物29)

計算値: C, 63.3; H, 10.2; N, 2.5

で確かめた。反応液を酢酸メチル (600 ml) で抽出し、酢酸メチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸メチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空除去すると、約15%の残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の $\alpha$ -ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートから取り出し、同じ溶媒系で抽出し、酢酸メチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- $\alpha$ -ブチル- $\epsilon$ -6-ペンリリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 554 g。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 53, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)- $\epsilon$ -6-O-ペン  
リリデン-L-アスコルビン酸 (化合物30)

112458-131978 (12)

C, 64.6

実測値: C, 63.7; H, 10.3; N, 2.6

C, 64.6

赤外線スペクトル:  $\nu$  1762, 1675  $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a = 8.0$

マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 413, 344, 260, 201, 160

3-O-(2-クロロペンリル)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物31)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1760  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

#### 実施例2

3-O- $\alpha$ -ブチル- $\epsilon$ -6-O-ペンリリデン  
-L-アスコルビン酸 (化合物32)

実施例1の方法に従って、DMSO (150 ml),  $\epsilon$ -6-O-ペンリリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (15 g), ナトリウムメトキシ (2.24 g) およびヨウ化 $\alpha$ -ブチル (105 g) で反応液を調製した。これを常温で約7.5時間攪拌して、反応が實質的に完了していることをTLC

計算値: C, 59.6; H, 5.6

実測値: C, 59.3; H, 5.4

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (強いピーク) 322 ( $M^+$ ), 281, 247, 223, 174, 15

#### 実施例3

3-O- $\alpha$ -ブチル-L-アスコルビン酸 (化  
合物1) の別途合成法

実施例2で合成した3-O- $\alpha$ -ブチル- $\epsilon$ -6-O-ペンリリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水溶液 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に生成物のおよそ50~60%が沈んでいることがTLCにより分った。そこで、反応液を常温で更に4.5時間攪拌すると、ペンリリデン誘導体から3-O- $\alpha$ -ブチル-L-アスコルビン酸への変換が實質的に完了していることがTLCにより分った。生成物を溶媒としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

所およびその他の物理化学的測定法により、実例  
例1の生成物が異なる形で得られたことが分つた。

#### 実例4

5,6-O-(1-ベンジリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物33)

アスコルビン酸(8.92g)をトリオキサン  
(400ml)中でスライ化し、塩化亜鉛(200  
g)をつくり加え、得られた混合物を1時間攪  
拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml、  
10.4g)を加えて、常温で約24時間攪拌し、  
酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル  
抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分け  
て抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化し  
た木炭で処理し、セロロースでろ過した。母液を  
濃縮すると、5,6-O-ベンジリデン-L-アス  
コルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.19; H, 4.34

収量=1.23g

上記の方法で調製される他のアセトール類とし、

114558-131978 (13)

では次の様なものが得られる。

5,6-O-(2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル:  $\nu$  3258, 1735, 1664 $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル:  $M^+$  = 327.8

5,6-O-ウンデシリデン-L-アスコルビン酸  
(化合物35)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1665, 1750, 2840,  
2920 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a = 4.48$

マス・スペクトル:  $M^+$  = 327.8

#### 実例5

5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物36)

L-アスコルビン酸(8.8g)をトリオキサン  
(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセト  
ン(500ml)で反応液を調製し、常温で12時  
間攪拌して、トルエン-ノルチル(1:1)溶液を

溶媒として用いてシリカ60カラムで洗浄した。  
洗淨液(600ml)を採取し、溶媒を真空除去し  
た。アセトンを加え、固形生成物を採取した。こ  
の結晶をトルエンで洗浄して、5,6-O-(1-  
ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸を回収  
した。収量: 3.56g。この化合物の物理的性状  
は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル:  $\nu$  1670, 1760, 3000,  
3250 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a = 4.10$

マス・スペクトル・ピーク: 216( $M^+$ ), 201

上記の方法に従つて、以下のケタールが調製さ  
れる。

5,6-O-(1-クロロノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 42.1; H, 4.4; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 42.4; H, 4.5; O, 32.2; Cl, 13.9

測定:  $pK_a = 4.10$

マス・スペクトル・ピーク: 250( $M^+$ ), 201

赤外線スペクトル:  $\nu$  1670, 1770, 3000

3300 $\text{cm}^{-1}$

5,6-O-(1-ベンジル-2-フェニルエチ  
リデン)-L-アスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 66.5; H, 5.4

実測値: C, 66.2; H, 5.6

赤外線スペクトル:  $\nu$  1660, 1740 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a = 6.55$

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下空白)

112658-131978 (10)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で高純し得る塩のナトリウム塩として  
は次のようなものが得られる。

3-O-(2,3-ジメチルブチル)-5,6-  
4-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物40)

測定:  $pK_a = 1.039$

赤外線スペクトル:  $\nu 1700, 1750, 3340 \text{ cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-O-(2-ブチル)-5,6-  
4-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコル  
ビン酸 (化合物41)

測定:  $pK_a = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル:  $\nu 1710, 1780, 3220 \text{ cm}^{-1}$

3-O-(エトキシカルボニル)-5,6-  
4-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物42)

赤外線スペクトル:  $\nu 1700, 1760, 3000, 3340 \text{ cm}^{-1}$

#### 実施例6

3-O-6-オクタゲル-5,6-O-(1-  
ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化  
合物39) の調製

5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-ア  
スコルビン酸 (20g), ナトリウムメタレート  
(3g), 臭化6-オクタゲル (3.0g) お  
よび  $\text{DMF}$  (400ml) で調製した反応液を常  
温で約5日間攪拌した。水および酢酸エチルを加  
え、酢酸エチル相を分取して、その層に含まれる  
希望の3-O-6-オクタゲルエーテルを実例  
例1の方法で調製した。クロマトグラフィー後、  
得られた3-O-6-オクタゲル-5,6-O-  
(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(約1.62g) を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.6

赤外線スペクトル:  $\nu 1703, 1760, 2870, 2930 \text{ cm}^{-1}$

測定:  $pK_a = 1.14$

測定:  $pK_a = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-O-(2-エトキシエチル)-5,6-O-  
(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物43)

測定:  $pK_a = 1.031$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル:  $\nu 1693, 1763, 2990 \text{ cm}^{-1}$

3-O-(2-ブトキシエチル)-5,6-  
4-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物44)

計算値: C, 62.5; H, 5.2

実測値: C, 62.7; H, 5.4

測定:  $pK_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル:  $\nu 1700, 1770, 3010, 3300 \text{ cm}^{-1}$

2,3-リ-O-6-オクタゲル-5,6-O-  
(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物45)

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 ( $\text{M}^+$ )

2,4-ビス-O-(4-シアノブチル)-5,6-  
4-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物46)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル:  $\nu 1690, 1750, 2260, 3000 \text{ cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-O-(4-フルオロベンジル)-  
5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-ア  
スコルビン酸 (化合物47)

赤外線スペクトル:  $\nu 1690, 1765, 2905, 2940, 3005, 3065 \text{ cm}^{-1}$

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-O-(4-ニトロベンジル)-5,6-O-  
(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物48)

測定:  $pK_a = 1.010$

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336  
赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770, 3360,  
3420 $\text{cm}^{-1}$

3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-O-  
0-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビ  
ン酸(化合物49)

計算値: C, 62.7; H, 6.3

実測値: C, 52.9; H, 5.7

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1780, 3380,  
3420 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a = 1.07$

マス・スペクトル・ピーク: 350, 335

3-O-6-オクタデシル-5,6-O-(1-  
クロノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸

(化合物50)

計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 12.1; Cl, 7.1

実測値: C, 64.5; H, 9.3; O, 12.0; Cl, 7.3

測定:  $pK_a = 2.0$

マス・スペクトル・ピーク: 502, 453

赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1775, 2860,

2940, 3040 $\text{cm}^{-1}$

3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-  
ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化  
合物51)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1710, 1780, 2870,  
2940 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a = 1.09$

マス・スペクトル・ピーク: 426, 411

2,3-ビス-O-6-ペンタデシル-5,6-O-  
(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物52)

測定: 測定する基無し

赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1770, 2885,  
2940 $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 636, 621

3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-  
(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン  
酸(化合物53)

計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 2.9

実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 2.6

赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1740, 3320 $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 324, 309

2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,  
4-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸(化合物54)

マス・スペクトル・ピーク: 446, 431

測定: 測定する基無し

赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1780, 2250,  
2910, 3000 $\text{cm}^{-1}$

2,3-ビス-O-(2-メチルベンジル)-5,  
6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸(化合物55)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1780, 2950,  
3020 $\text{cm}^{-1}$

測定: 測定する基無し

マス・スペクトル・ピーク: 424, 409

3-O-(1-1-ヒドロキシウンデシル)-5,  
6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸(化合物56)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1710, 1780, 2950,

3540 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a = 1.079$

マス・スペクトル:  $M^+$  387

3-O-(4-シアノアザル)-5,6-O-(  
1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸(  
化合物57)

測定:  $pK_a = 1.040$

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1765, 3000,  
3515 $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 297, 282

3-O-1-チル-5,6-O-(1-ノルマルエ  
チリデン)-L-アスコルビン酸(化合物58)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  2.3-2.4 (2-重線, 6H), 3.7-  
4.5 (多重線, 7H)

3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-ノルマル  
エチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物59)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  0.82 (三重線, 3H), 1.3-1.8 (多

3-O- $\alpha$ -ヘキサシル- $\beta$ -D-グルコース-(1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -  
ムチリデン)- $\beta$ -D-アスコルビン酸 (化合物  
60)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1770, 1770  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  0.6 (2-重線, 6H), 1.3-1.6 (多重線, 12H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O- $\alpha$ -デシル- $\beta$ -D-グルコース-(1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -  
ムチリデン)- $\beta$ -D-アスコルビン酸 (化合物61)

マス・スペクトル・ピーク: 336, 348

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  0.5 (2-重線, 6H), 1.3-1.7 (多重線, 20H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O-(2-ノトキシエチル)- $\beta$ -D-グルコース-(1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -  
ムチリデン)- $\beta$ -D-アスコルビン酸  
(化合物62)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1.3-1.4 (2-重線, 6H), 2.38 (一重線, 3H), 3.6-4.72 (多重線, 8H)

実験例7

2-O-ベンジル-3-O- $\alpha$ -ヘキサデシル

- $\beta$ -アスコルビン酸 (化合物63) の調製

3-O- $\alpha$ -ヘキサデシル- $\beta$ -アスコルビン酸 (0.975g) を無水DMF (7.5ml) に溶解した。この溶液を、窒素置換器、乾燥剤の管および滴加用漏斗を装備した50ml容の3頸付丸底フラスコに入れたNaH (2.451g) の無水DMF (10ml) 懸濁液に、室温で過量反応液中のつりと加えた。反応液を2.5分間 ( $\text{H}_2$  の発生が止まるまで) 攪拌すると、3-O- $\alpha$ -ヘキサデシル- $\beta$ -アスコルビン酸の (2位のヒドロキシの) ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル (0.295g) の無水DMF (2ml) 溶液を加え、室温で約50分間攪拌した。反応温度を90°Cまで上げ、更に50分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液 (食塩水) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を本液で濃縮し、伊通して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、乾燥剤として酢酸エチル-トルエン (1:9) を用いたシリカゲル60のフロ

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、母液を除去すると、精製した2-O-ベンジル-3-O- $\alpha$ -ヘキサデシル- $\beta$ -アスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物 (6.94g) を得た。収率: 6.1%。

計算値: C, 70.99; H, 9.65

実測値: C, 71.05; H, 9.63

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2.35 (一重線, 3H), 2.1 (一重線, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490 ( $\text{M}^+$ ), 452, 398, 338, 395, 177, 116, 91

赤外線スペクトル:  $\nu$  1761, 1672  $\text{cm}^{-1}$

血管は (成長過程の一つとして) 血管の形成を促進させ、その過程により、充分な血液供給系を形成することができると、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に血管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの血管形成因子阻害作用を及ぼす1つの方法は次の試験方法によるものである。

血管形成因子を含むライソゾームミトコンドリアのペレットを、3683オリス肝癌 (X-1000 hepatoma) から調製する。このペレットを1.5%フィコール (Isoll) (7-8ml) で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾームミトコンドリアペレットの沈降による染色の標準に対して2-10本の蝟血血管 (serpentine vessels) が生成するようになる。この種の希釈は、ライソゾームミトコンドリア調製液当りの血管形成因子の量を、調節される蝟血血管の数が2-10本の蝟血血管内になるように高低させて調整する。

次に、体重20-25gの15 SPF/ND4系統雄マウスの各々の左側を剥毛し、5区づつの3群に分ける。第1群には、1.5%フィコールで希釈したライソゾームミトコンドリア調製液 (0.20cc) を体腔に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被検化合物を標準溶液に溶解または懸濁した液 (0.5cc) を腹腔内投与する。この時、最初の投与量は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生



利 / 度



(三)

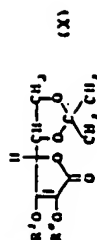
化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	炭素数 n <sup>o</sup>	平均分子量 (%)	投与量範囲 (mg/kg)
2	2,6-ジクロロベンジル	H	11	36	150-300
3	4-クロロ	H	11	39	25-300
4	3-クロロベンジル	H	11	74	300
7	3-アミノベンジル	H	11	52	25
8	10-アモキシシロ-9-ノル	H	11	41	25
9	4-ベンゾチル	11	11	50	300
10	4-ベンゾチル	4-ベンゾチル	11	38	25-300
11	2-アモキシチル	H	11	36	300
12	3-アミノチル	11	11	48	300
13	2-アミノチル	H	11	55	300
14	4-アミノチル	H	11	31	25
15	4-アミノチル	4-アミノチル	11	13	25-150
17	4-アミノチル	11	11	82	25-300
18	4-アミノチル	4-アミノチル	11	52	25
21	3-アミノチル	11	11	41	25
22	4-アミノチル	H	11	36	25-300
23	3-アミノチル	11	11	53	25-300
24	3-アミノチル	11	11	34	25
25	2,4-ジクロロ	11	11	47	25-300
26	2,4,6-トリクロロ	11	11	55	25

$$\text{总利率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{利息(元)}}{\text{利息(元) + 本金(元)}}\right) \times 100$$

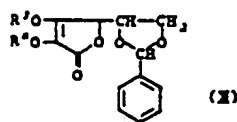
下記の図1、図2、図3及び図4に試験結果を示す。

本発明化合物の1つである $\beta$ -O- $\alpha$ -オクタデシル- $\gamma$ -O-( $\alpha$ -ノルヘステリゲン)- $\delta$ -アスコルビン酸の、効果により、副作用を減らす用途について種々の用量を用いて試験した。その試験結果を例として示す。

(以下空白)

[illegible]

### 第 3 章



$R^1$	$R^2$	収得率(%)
メチル	H	60
エチル	H	31

● 130 吨/时 腹腔内投与

鋼 板 梁

3-0-0-オクダシル-56-0-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸の昇圧

原粮内投与量 (吨/天)	阻 害 率 (%)	
240	71.78	=74.5
120	66.78, 73.71	=72.5
60	72.50	=62.5
30	58.38	=48
15	45.17	=32

更に、本発明化合物は低毒が生じる原形形成阻害剤としても効果があることを見出した。この阻害活性は、細胞毒が起る局所化学療法剤にはあまり反応しないマツソン線(M/09) 癌(Melrose lung (M/09) carcinoma) を用いた人工低毒モデルで観察された。この試験は以下のようにして行なう。

### マクソン 別紙再検定

マリソン腫(M/09) 産は、馬栗達佐子の3A LB/Cマウスにおいて移植可能な系として、保持される。この腫瘍系はノイソン・リサーチ・インスティテュート(Mason Research Institute, Worcester, Mass.)の腫瘍バンクから入手した。腫瘍転移の研究に際しては、皮下で生育した腫瘍を無菌的に扱い、はさみで薄片に切り刻み、僅やかに室温でトリブリン処理すると、均一な細胞懸濁液が得られる。これをRPMI-1640培地(M.A. Bioproducts, Walkersville, MD)に懸濁する。成熟したM/09細胞はトリパン・ブルー排除法(Trypan blue exclusion)により決定し、

細胞の濃度は血球計 (hemocytometer) により決定する。細胞の数は培養 / 皿あたり成熟細胞 /  $\times 10^3$  値に換算する。M/09細胞は正常な雄性 BALB/C マウスに移植注射する。接種量はマウス / 区当り  $0.5 \text{ ml}$  ( $3 \times 10^6$  個の細胞) である。接種細胞を接種する3日前に任意に / 0 区のマウスに接種細胞を腹腔内投与する。対照群には接種液 ( $0.5 \text{ ml}$ ) を腹腔注射した。 / 日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸に関する試験結果を同5表に示す。陽性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosax) を用いた。表中、第1カラムは接種細胞を、第2および第3カラムは30日または60日目の群当りの死産の数 ( $\pm$  標準偏差) を示す。

(以下余白)

処置群	群当りの死産数 (平均 $\pm$ 標準偏差)	
	30日目	60日目
スマルホア (Smalibar) (対照)	$1.8 \pm 0.6$	$2.0 \pm 1.8$
サイトキサン ( $30 \text{ mg/kg}$ ) <sup>a</sup>	$2.4 \pm 1.5$	---
3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸 ( $33 \text{ mg/kg}$ )	$1.8 \pm 1.2$	$1.6 \pm 1.3$
3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸 ( $33 \text{ mg/kg}$ )		
サイトキサン ( $30 \text{ mg/kg}$ )	$1.6 \pm 0.6$	陽性

<sup>a</sup> サイトキサンは / 30 日から 60 日間に腹腔内投与した。

上記の実験における胎産の成長率は通常以下であった。もつと遅く発達する群の調査について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第6表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

表6表

処置群 <sup>a</sup>	群当りの死産数 (平均 $\pm$ 標準偏差)
	14日目
スマルホア (対照)	$4.2 \pm 1.0$
アスコルビン酸 ( $100 \text{ mg/kg}$ )	$3.3 \pm 0.6$
3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸 ( $30 \text{ mg/kg}$ )	$1.0 \pm 0.4$
3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸 ( $100 \text{ mg/kg}$ )	$1.30 \pm 0.1$

<sup>a</sup> 薬剤は全て0日目から毎日投与した。

本発明で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける  $\text{LD}_{50}$  は  $400$  または  $1000 \text{ mg/kg}$  以上である。

胎産形成または血管新生に関する3番目の実験は、分化した腫瘍が再分化 (血管新生化) するのに要する時間に基くものである。炎症反応は腫瘍の成長を促進し、遅延阻 (lag phase) を減じさせる。この試験においては、ラットの腎中の割合

部分に、接種細胞を (ICPA投与の30分前に)、ICPA (Incomplete Freund's Adjuvant) とインディア (India) インクと共に皮下注射して、注射部位をはつよりさせる。接種細胞を投与しその30分後にICPAを投与するのを / 日2回、3日間行なったのち、はつよりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の割合で透明、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ  $\times$  幅 /  $2$ ) を調べる。再分化の腫瘍としてマウス肝癌 (5/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸 ( $10 \sim 300 \text{ mg}$ ) を / 日に / 回または2回経口的に投与すると、再分化の腫瘍の成長を抑制するか、その病変を4-7日まで遅らせた。ICPA ( $0.5 \text{ cc}$ ) もそれぞれのラットに / 日 / 回  $2$  回皮下投与した。

3番目の実験は、上記(1)式の化合物の腫瘍形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法は、コラーゲン凝固時間測定法であり以下のようにして行なう。

タイプIのコラーゲンをストラヴィツァとユニ

ニ (Sorelsch and Mami) (Biochemistry, 10, 3903 (1971)) の方法で牛の関節軟骨から抽出する。このコラーゲンを 0.1 M 酢酸に溶解し -20°C で保存した。タイプⅡのコラーゲン懸液を 300/μ の濃度まで角質し、等量の不完全なフォインドのアリュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.30%) を含む乳濁液を 6 匹の生れつきのメイス産性ラット (Charles River Breeders, 170-200g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症応答を評価するための試験期間中ノ週間に 3 回それぞれのラットの被投容量を測定して記録する。動物には被投量剤を、ノ週間に 5 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的投口飼養で、カルボキシメチルセルロースに懸濁して与える。本試験の終わりに (28 または 30 日目) に、動物の血液を心臓穿刺により抜き取り、血清中の抗タイプⅡのコラーゲン抗体の濃度を、 $\times \times \times \times$  又は  $\times \times \times \times$  又は  $\times \times \times \times$  濃度を、タイプⅡのコラーゲンを乳化させるグルタルアルデヒド処理羊赤血球 (Arvrenas et al., Immunochimistry, 4, 67 (1969))

Andriopoulos et al., Arch. Biochem., 199, 178 (1976)】を用いた受動的血球凝集反応法により区画する。タイプⅡのコラーゲンに対する凝集妨害または凝集促進妨害はラジオノトロップ・イヤー・インデックス・アッセイ (radioimmuno assay index assay) [Oestergaard, Immunology, 33, 561, (1977)] により測定する。実験において、タイプⅡコラーゲンによる免疫のために起こる骨質溶解および骨刺の形成は、それぞれの区からよ〜3匹選んで後肢のラジオグラフを測定して決定する。雄性対照 (negative control) として何匹かのラットには CFA だけは注射した。

上記の方法に従つて行なつたある実験においては、 $\beta$ -O-エオクタデシル- $\gamma$ -O-(ノニルメチラクリゲン)-L-アスコルビン酸および $\beta$ -O-エオクタデシル-L-アスコルビンを試験薬剤とし、経口的に用量50mg/kgを投与した。前者の化合物はタイプIのコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約50%抑制し、後者の化合物は後肢重量をICFA誘発ウツ

( 陰性対照 ) の場合に比して実質的に減ることはなかった。3-0- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸を用量 50 mg/kg で用いた別の実験では、後投容量は、タイプ I のコラーゲンで免疫してあるが被投薬剤では処理していないラット ( 陽性対照 ) に比して、70 ~ 100% 低くなった。3-0- $\alpha$ -オクタデシル- $\gamma$ -0-(1-ノルステリデン)- $\beta$ -アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後投容量は陰性対照と差がなかった。

3-O- $\alpha$ -タタデシル-L-アスコルビン酸をもつて低用量で用いた場合、125 $\mu$ g/19では投与量を約5%軽減させ、125 $\mu$ g/19では投与量は対照と等量になった。

2,3-ビス-O-( $\alpha$ -オクタデシル)- $\beta$ -  
アスコルビン酸を用量/2.5および2.5 $\mu$ mol/粒で  
用いても後投容量を軽減させる(33~67%)。  
3-O-( $\alpha$ -トリフルオロメチルペンシル)-  
 $\beta$ -アスコルビン酸を2.5 $\mu$ mol/粒で用いても、後  
投容量はICF4対照の場合と實質的に同じであつ

5.

次に掲げる化合物は、用量 5mg/1g を母口投与したときタイプⅡのコラーゲン注射により形成される後続肥大を實質的に促進させた。3-O- $\alpha$ -ヘプタデシル-L-アスコルビン酸、2,3-O-ビス(4-シアノベンジル)- $\gamma$ - $\gamma$ -(ノノテルエチリデン)-L-アスコルビン酸、3-O-(4-シアノブチル)- $\gamma$ - $\gamma$ -(ノノテルエチリデン)-L-アスコルビン酸および $\gamma$ - $\gamma$ -(ノノ-ゲルエチリデン)-L-アスコルビン酸。

本発明化合物を眼瞼形成阻害剤として利用する際には、非経口的にも経口的にも投与してよいが、経口投与が好ましい。経口服用としては、(1)式の化合物の用量を、目以上の服用される重量と許容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、/カプセル中に/用量またはその数分の/を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、薬物、デンプン、所沢剤およびその他の所望に応じた重量と許容される賦形剤の配合物を、点状成

112658-131978 (21)

分をそれぞれが100~500割合のように規則  
に付随する。規則には、ノ用量より少量が成分の  
ノ量を用いる場合は、別添をつけること。片断  
の投与用には、薬物を片断または薬物として受  
与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬  
物単位用量は、薬物形態を阻害するのに有効なだ  
けの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。  
哺乳動物におけるノ日の薬用量は、哺乳動物の体  
重日リ10~1000mg/日の範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リラー・アンド・カンパニー  
代 理 人 弁 理 士 岩 崎 光 雄

第1頁の続き

Int. Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号
(C 07 D 407:04		—
307:00		7043-4C
317:00 )		7432-4C
(C 07 D 405:12		—
307:00		7043-4C
209:00 )		6807-4C
(C 07 D 405:14		—
307:00		7043-4C
317:00		7432-4C
209:00 )		6807-4C

発 明 者 ラッセル・エル・パートン  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナポリス・ペルーガ  
・レイン・アパート1-B3475番  
地

発 明 者 ジェス・アール・ビュリー  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナポリス・ホイト・  
アベニュー4306番地

発 明 者 ステフエン・エル・ブリッグス  
アメリカ合衆国インディアナ州  
クレイトン・ルーラル・ルート  
#1ボックス483

発 明 者 ジョセフ・ダブリエ・パートン  
アメリカ合衆国インディアナ州  
グリーンフィールド・アール・  
アール#4ボックス360